

阿托伐他汀对颈动脉狭窄并支架置入术后患者临床预后及炎症反应的影响

田 龙 任 军 胡 浩

摘要 **目的** 观察阿托伐他汀对颈动脉狭窄并支架置入术(CAS)后患者临床预后及炎症反应的影响。**方法** 选择接受CAS的颈动脉狭窄患者58例,术后分为对照组28例和阿托伐他汀组30例。两组患者均常规使用低分子肝素钙、阿司匹林、氯吡格雷。阿托伐他汀组在常规用药基础上加服阿托伐他汀20毫克/次,每日1次。两组均连续用药12个月。记录所有患者治疗后12个月内支架内再狭窄事件,检测两组治疗前后血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血清白细胞介素-6(IL-6)含量。**结果** 服药后12个月内阿托伐他汀组支架内再狭窄事件发生率显著低于对照组($P < 0.05$);阿托伐他汀组血脂、血清hs-CRP、IL-6含量比治疗前及对照组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);阿托伐他汀组未发现严重的不良反应。**结论** 阿托伐他汀可减轻颈动脉狭窄并支架置入术后患者的炎症反应,减少支架内再狭窄事件发生率,且不良反应少。

关键词 颈动脉狭窄 支架置入术 血脂 超敏C反应蛋白 白细胞介素-6 阿托伐他汀

Effect of Atorvastatin on the Clinical Outcomes and Inflammatory Reaction of Patients with Carotid Artery Stenosis after Stent Implantation.

Tian Long, Ren Jun, Hu Hao. The People's Hospital of Zhengzhou City, Henan 450003, China

Abstract **Objective** To observe the effect of atorvastatin on the clinical outcomes and inflammatory reaction of patients with carotid artery stenosis after stent implantation. **Methods** 58 patients with carotid artery stenosis who received CAS were selected. They were divided into the control group (28 patients) and the atorvastatin group (30 patients) after surgery. All patients routinely used low molecular weight heparin, aspirin and clopidogrel. Based on conventional medication, the atorvastatin group increased oral atorvastatin each 20mg, once a day. Both groups were 12 months of continuous medication. In-stent restenosis events of all patients were recorded within 12 months after treatment. The blood lipid, high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP), serum interleukin-6 (IL-6) levels were detected before and after treatment. **Results** The in-stent restenosis incidence rate of the atorvastatin group within 12 months was significantly lower than that of the control group after medication ($P < 0.05$). Lipids, serum hs-CRP, IL-6 levels of the atorvastatin group was significantly lower than before treatment and the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The atorvastatin group found no serious adverse reactions. **Conclusion** Atorvastatin reduces inflammatory response in patients with carotid artery stenosis and stent implantation, reduces stent restenosis event rate, and had fewer adverse reactions.

Key words Carotid stenosis; Stent implantation; Lipid; High sensitivity C-reactive protein; Interleukin-6; Atorvastatin

颈动脉成形和支架置入术(carotid angioplasty and stenting, CAS)是治疗症状性颈内动脉狭窄一种微创有效的治疗方法,具有对颈部血管神经损伤小、对颈动脉血流阻断时间短、技术成功率高、并发症少等优点^[1]。但置入后仍有支架内再狭窄事件发生。炎症反应和血管内皮功能受损参与了再狭窄发生的病理过程。他汀类降脂药除具有调脂作用以外,还具有其他作用,包括改善血管内皮功能,抑制血管平滑肌增生,抑制血小板聚集和防止血栓形成,稳定粥样斑块及抗炎作用,从而可降低支架内再狭窄事件的发生率。本项研究旨在评价阿托伐他汀对颈动脉狭窄

CAS患者临床预后及炎症反应的改善作用。

资料与方法

1. 一般资料:2007年1月~2009年10月选择收住院的症状性颈动脉狭窄CAS术后患者58例,均符合入选标准:①有脑缺血性症状或短暂性脑缺血发作(TIA)、腔隙性脑梗死,经全脑数字减影血管造影(DSA)证实颈动脉狭窄 $\geq 50\%$;②均成功行动脉狭窄部位血管内支架成形术,所有患者支架术后残余狭窄均 $< 10\%$;③近3个月均未服用影响免疫功能的药物,如皮质类固醇,并排除免疫系统疾病、感染性疾病;④无精神及智能障碍;⑤患者及家属知情同意。本组男性33例,女性25例;年龄 54.3 ± 8.6 岁;病程 5.6 ± 2.6 个月。术后随机分为对照组28例和阿托伐他汀组30例,两组患者的性别、年龄、发病表现类型、病程及伴随疾病等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:本组所有患者均采用相同的支架置入方法:术前 3 天起,口服波立维(氯吡格雷)75mg 2 次/日和阿司匹林 300mg 1 次/日。根据全脑 DSA 结果选择恰当的支架(均为 Precise stent,Cordis,美国)。用 SV5 交换导丝交换 8F 动脉鞘,将 8F 导引导管置于病变侧颈总动脉。在影像监视下,采用 Seldinger 法,经皮穿刺右股动脉,插管至颈总动脉、双侧锁骨下动脉做全脑血管造影,进一步对狭窄部位及程度进行评估,了解颅内动脉环类型及侧支循环建立的程度^[2]。58 例患者均使用保护伞(cordis;aniguard),必要时使用球囊预扩。在导丝的引导下,先置过滤保护伞于颈内动脉狭窄远端,再将球囊扩张导管置入动脉狭窄部位预扩;经过推注造影剂行 3 次扩张成形后,在导丝的指引下,将自扩式支架置入狭窄处并释放,最后撤出保护伞。造影复查狭窄段是否明显改善,整个手术过程在心电监护下进行。待手术完成后退出导管,手法压迫止血,用消毒敷料及弹力绷带加压包扎,穿刺部位置 1kg 沙袋压迫 6h。术后均给予低分子肝素钙 5000U 脐周皮下注射,每日 2 次,共 5 天;氯吡格雷 75mg/d 维持;阿司匹林 300mg/d 口服,6 个月后改 150mg/d 维持。阿托伐他汀组在常规用药基础上加服阿托伐他汀钙片(阿乐,北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H19990258)20 毫克/次,每日 1 次。两组均连续用药 12 个月。

3. 监测项目:(1)支架内再狭窄事件随访:所有的患者于 CAS 术后服用阿托伐他汀之前和服用阿托伐他汀 12 个月之后分别行 DSA 检测靶血管。采用每月定期门诊或电话随访,一旦出现脑缺血性症状或短暂性脑缺血发作(TIA)、腔隙性脑梗死表现,及时复查 DSA。记录出院后 12 个月内支架内再

狭窄事件、再次靶血管血运重建、死亡。(2)生化检测指标:入院时及治疗 12 个月后分别检测 1 次。采血前 3 天禁高脂饮食,禁食 12h 后抽取静脉血,采用酶联免疫法测定血清白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和血浆超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,Hs-CRP),IL-6 试剂盒由法国 Diaclone 公司提供,测定范围 6.25~200pg/ml。hs-CRP 试剂盒由加拿大 BioCheck 公司提供,测定范围 0.1~1mg/L。采用酶法在全自动生物化学仪(试剂盒由上海科华试剂公司提供)测定血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时段及组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 支架内再狭窄事件:服药 12 个月内阿托伐他汀组无支架内再狭窄事件、再次靶血管血运重建及死亡病例。对照组同期发生支架内再狭窄事件 5 例(占 17.9%),靶血管病变再次血运重建 3 例。阿托伐他汀组支架内再狭窄事件发生率显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2. 血脂及血清 hs-CRP、IL-6 含量比较:治疗前两组患者血脂、血清 hs-CRP 及 IL-6 差异均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后阿托伐他汀组血脂、血清 hs-CRP 及 IL-6 比治疗前及对照组均显著降低,差异无统计学意义(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)(表 1)。

表 1 两组治疗前后血脂及血清 hs-CRP、IL-6 含量比较($\bar{x} \pm s$)

分组		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	血清 hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
阿托伐他汀组 (<i>n</i> = 30)	治疗前	2.7 ± 0.6	6.3 ± 0.4	11.6 ± 5.4	11.7 ± 2.1
	治疗后	2.2 ± 0.5 **	4.1 ± 0.3 **	7.3 ± 4.3 ****	15.0 ± 4.3 **
对照组 (<i>n</i> = 28)	治疗前	2.7 ± 0.6	6.3 ± 0.3	11.3 ± 5.4	12.2 ± 2.4
	治疗后	2.5 ± 0.6	5.4 ± 0.3	10.1 ± 4.5	29.4 ± 4.5

与治疗前比较,* *P* < 0.05,** *P* < 0.01;与对照组比较,* *P* < 0.05,## *P* < 0.01

3. 不良反应:阿托伐他汀组出现恶心、腹痛 2 例,头痛、头晕 3 例,肝转氨酶升高 1 例,症状轻微,经对症治疗后缓解。无肌痛、肌病及过敏反应和肾功能异常。

讨 论

脑卒中是造成人类死亡的第 3 位疾病,而颈动脉粥样硬化性狭窄是缺血性脑卒中常见的病因。有报道 30%~60% 的缺血性脑血管病的发生可以归因于颈动脉的狭窄^[3]。CAS 能够明确改善狭窄的有关症状,应用日益广泛。但支架置入后短期内发生的再狭窄,仍然是 CAS 治疗需要进一步解决的问题。支架

作为一种外来异物对血管壁刺激以及手术造成血管内膜损伤,首先引起血小板在支架表面的聚集和激活,分泌出大量的各种细胞因子,导致血栓的形成。随之大量的白细胞将在血管损伤部位聚集后分泌出细胞因子并介导炎症反应,导致平滑肌细胞大量向损伤部位迁移发生增生反应,由于新生内膜的大量增生,导致血管壁的重构引起支架内再狭窄^[4]。因此,炎症反应参与血管支架成形术后内膜再狭窄的病理过程。Wang 等^[5]研究小组发现高水平的 CRP 可能会使颈内动脉壁增厚的危险增加。调查了 CRP 与颈动脉狭窄、颈动脉内膜-中膜厚度间的关系,CRP 水

平增高预示颈动脉狭窄 $\geq 25\%$,并且CRP水平越高,动脉壁增厚的趋势越明显。随着检验手段的进步,hs-CRP的检测方法更为敏感,可以作为动脉粥样硬化疗效评估、预后检测指标^[6]。IL-6诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,引起血管炎性反应,白细胞增多,对肝细胞产生急性时相蛋白(如CRP)也有很强的诱导作用^[7]。强烈刺激平滑肌细胞分泌生长因子、血小板源生长因子等而促使平滑肌细胞增生,在体内促进血小板增多,使血液黏稠度增加而促进凝血及血栓形成,在血栓和再狭窄中发挥重要作用。本研究显示,应用阿托伐他汀12个月后患者的血脂、血清hs-CRP及IL-6比服药治疗前及对照组均显著降低,说明阿托伐他汀除具有调脂作用以外,还具稳定粥样斑块及抗炎作用。颈动脉狭窄的病因多由动脉粥样硬化所致,抑制动脉粥样硬化发生、发展的治疗措施同样将有利于颈动脉狭窄的治疗。国外针对他汀类药物治疗颈动脉狭窄的分组对照试验表明治疗组颈动脉狭窄程度相对于对照组平均减轻11.1%,且治疗时间越长,狭窄好转越明显。综上所述,阿托伐他汀对颈动脉狭窄并CAS术后患者可减少近期颈动脉再狭窄事件的发生,降低炎症反应,改善血管内皮功能,这些均有利于减少CAS术后再狭窄的发生。

为CAS的治疗开辟了新的领域,可望作为颈动脉狭窄并CAS术后的常规药物之一。

参考文献

- 1 Criado E, Fontcuberta J, Orgaz A, *et al.* Transcervical carotid stenting with carotid artery flow reversal; 3 year follow up of 103 stents[J]. J Vasc Surg, 2007, 46(5): 864-869
- 2 陈卓友, 罗蔚锋, 包仕尧. 颈动脉狭窄的诊断与治疗[J]. 国外医学脑血管病杂志, 2002, 10(3): 98
- 3 赵克洪, 沈江明. 高龄老年患者颈动脉粥样硬化与心血管危险因素及缺血性脑卒中的相关规律[J]. 中国临床康复, 2004, 8(13): 2420-2421
- 4 Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, *et al.* Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). J Am Coll Cardiol. 2002, 40(11): 1935-1942
- 5 Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, *et al.* Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(10): 1662-1667
- 6 李辉, 王兆宏. 血清C反应蛋白在急性脑梗死患者临床评估中的价值[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(2): 97
- 7 Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, *et al.* Dietary alpha linolenic acid decreases C reactive protein, serum amyloid A and interleukin 6 in dyslipidaemic patients[J]. Atherosclerosis, 2003, 167(2): 237-242

(收稿: 2010-05-20)

156株肺炎支原体对14种抗生素的药敏分析

郑业焕 王山梅 王则宇 付光宇 吴学炜

摘要 目的 了解肺炎支原体对临床常见14种抗生素的敏感情况及其特点,用于说明肺炎支原体药敏检测在临床的意义。**方法** 用商品化试剂盒考察临床收集并确认的156株肺炎支原体菌株对14种抗生素的药敏情况。**结果** 14种抗生素的敏感率分别是:依托红霉素(58.3%)、美满霉素(94.2%)、强力霉素(92.3%)、红霉素(54.5%)、阿奇霉素(71.2%)、交沙霉素(76.9%)、乙酰螺旋霉素(70.5%)、克林霉素(74.3%)、克拉霉素(68.6%)、罗红霉素(64.1%)、环丙沙星(60.9%)、莫西沙星(87.8%)、左氧氟沙星(82.7%)、加替沙星(86.5%)。**结论** 肺炎支原体在临床耐药情况日趋严重,药敏检测对有效快速治疗意义重大。

关键词 肺炎支原体 抗生素 药敏

Drug Sensitivity Analysis of 156 Strains of Mycoplasma Pneumoniae to 14 Kinds of Antibiotics. Zheng Yehuan, Wang Shanmei, Wang Zeyu, Fu Guangyu, Wu Xuewei. Zhengzhou Autobio Diagnostics Co. Ltd., R&D Center, Henan 450016, China

Abstract Objective To investigate the drug sensitivity and its characteristics of Mycoplasma pneumoniae to 14 antibiotics, as to explain the clinical significance of the susceptibility testing of Mycoplasma pneumoniae. **Methods** 156 strains of Mycoplasma pneumoniae were collected and confirmed from clinical samples, and their sensitivity to 14 kinds of antibiotics was analyzed statistically using com-

作者单位: 450016 郑州安图绿科生物工程有限公司(郑业焕、王则宇、付光宇、吴学炜); 河南省人民医院细菌室(王山梅)

通讯作者: 郑业焕, 电子信箱: zhyh43@163.com